Münster 1935 No 22. Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.
Direktor: Professor Dr. med. et phil. H. Freund.

Die Digitaliswirkung auf das mit Monobromacetat vergiftete überlebende Warmblüterherz.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.

vorgelegt von

Hans Braun
(Arzt)

aus Saarbrücken.

1935

Gedruckt in der Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Professor Dr. Klinge

Referent: Professor Dr. med. et phil. H. Freund

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet!

Die Digitaliswirkung auf das mit Monobromacetat vergiftete überlebende Warmblüterherz.

In früheren Arbeiten aus dem hiesigen Institut (Freund und König[1]), Sommerkamp[2]), König[3]), König[4]), König[5]), Stoye[6]), Schulte[7]), Freund[8]) war der Versuch gemacht worden, die Wirkung der Digitalisstoffe unter verschiedenen Stoffwechselbedingungen zu studieren, um vielleicht daraus Schlüsse auf den Mechanismus der Digitaliswirkung ziehen zu können. Aus den Arbeiten Sommerkamps und Königs hatte sich ergeben, daß unter anaeroben Bedingungen der therapeutische Effekt der Digitalisstoffe bei Gegenwart von Zucker am überlebenden Meerschweinchenherzen zwar noch zustande kommt, aber gegenüber den normalen Bedingungen sowohl an Stärke wie an Dauer wesentlich geringer ist, während die toxische Wirkung sich kaum verändert. Es war demnach mit der Möglichkeit zu rechnen, daß gerade die oxydativen Vorgänge es sind, deren Intaktheit für das Zustandekommen der Digitaliswirkung Vorbedingung ist. Dies trat besonders deutlich bei der Untersuchung der Strophantinwirkung hervor, die völlig fehlte, wenn durch Zufügung von Zyankalium die Oxydationen ausgeschaltet waren. Wenn es somit zunächst schien, als ob der Ablauf der anaerob vor sich gehenden Stoffwechselvorgänge im Herzen von der Digitaliswirkung weniger beeinflußt wurde als die oxydativen, haben Haarmann[9])

---

[1]) Freund, H. u. W. König: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 125, 193, 1927.
[2]) Sommerkamp, H.: ebenda 124, 248, 1927.
[3]) König, W.: ebenda 126, 129, 1927.
[4]) König: ebenda 127, 349, 1928.
[5]) König: ebenda 134, 29, 1928.
[6]) Stoye, H.: ebenda 156, 183, 1930.
[7]) Schulte, J.: Inaugural-Dissertation, Münster 1931.
[8]) Freund, H.: Deutsche Gesellsch. f. innere Med. Wiesbaden, 1928.
[9]) Haarmann, W.: Habil. Schr. 1932 (unveröffentlicht); Biochem. Zeitschrift 225, 142, 1932.

und seine Mitarbeiter Többen[10]) und Leppelmann[11]) den Nachweis erbracht, daß auch die anaerobe Phase des Kohlenhydratabbaues durch die Digitalisstoffe sehr wesentlich beeinflußt wird. In Untersuchungen überlebenden Gewebes wurde gezeigt, daß man entsprechend der häufig gegensätzlichen Wirkung geringerer und höherer Giftkonzentrationen auf den Stoffwechsel auch bei den Digitaliskörpern einen entgegengesetzten Einfluß „therapeutischer" und „toxischer" Konzentrationen findet. Zu der therapeutischen Wirkung gehört die verbesserte Verwertung von Glykogen und Glykose, die sich in einer Vermehrung der gebildeten Milchsäure äußert; zur toxischen Wirkung gehört eine Hemmung der Milchsäurebildung. Wird die Milchsäurebildung durch Zugabe von Monobromessigsäure unterdrückt, so läßt sich nach Haarmann ein anaerob vor sich gehender Milchsäureschwund nachweisen, der durch therapeutische Digitaliskonzentrationen vergrößert und durch toxische Konzentrationen verringert wird. Auch eine Reihe anderer am überlebenden Gewebe ausgeführten Untersuchungen — zumeist aus dem pharmakologischen Institut Münster[12]) — beweisen die starke Beeinflussung verschiedener Einzelvorgänge des intermediären Kohlehydratabbaues und des Zellstoffwechsels durch Digitalis.

Um die am überlebenden Gewebe gewonnenen Ergebnisse auf ihre Gültigkeit am funktionierenden Organ zu prüfen, soll in den folgenden Versuchen der Einfluß von Digipurat am überlebenden Meerschweinchenherzen untersucht werden, das unter der Wirkung von Monobromacetat steht. Die Monobromacetatwirkung gibt die Möglichkeit die Milchsäurebildung aus Kohlenhydrat weitgehend zu hemmen oder völlig auszuschalten und zwar in Verdünnungen, bei denen die oxydativen Vorgänge noch unbeeinflußt bleiben. Damit sind Versuchsbedingungen geschaffen, welche das Gegenteil der Versuchsanordnung darstellen, die von Sommerkamp und König benutzt wurden. In ihrem Falle handelt es sich um die Ausschaltung der Oxydationen bei ungestörtem Ablauf der aneroben Vorgänge.

Zunächst war die Frage zu untersuchen, wie sich der Zusatz von Natrium-Monobromacetat in verschiedenen Konzentrationen zur Durchströmungsflüssigkeit am überlebenden Meerschweinchenherzen auswirkt.

---

[10]) Többen, H.: Inaugural-Dissertation, Münster, 1932.

[11]) Leppelmann, I.: ebenda 1933.

[12]) Schrifttum bei Lendle, Handb. d. exp. Pharmakol., Ergänzungswerk Bd. 1, S. 203 ff., Springer, Berlin 1935.

Nach Untersuchungen von Neuß[13]) wird das überlebende Froschherz bereits durch Konzentrationen von 1 : 10 000 nach mehr oder weniger langer Zeit zum systolischen Stillstand gebracht. Bei diesen Konzentrationen ist nach Haarmann die Milchsäurebildung schon um 80% gehemmt. Die folgenden Untersuchungen hatten zunächst die Aufgabe, an nach Langendorff durchströmten Meerschweinchenherzen die Wirkung verschiedener Monobromacetatkonzentrationen zu prüfen. Die Methode war die von Stoye ausführlich beschriebene. Für die eigentliche Fragestellung kamen nur Konzentrationen von Monobromacetat in Betracht, bei denen ein mittlerer Grad der Schädigung noch Aussicht auf das Zustandekommen einer Digitaliswirkung bot. Der normale Ablauf der Wirkung von Digipurat auf überlebende Meerschweinchenherzen ist von Stoye in der gleichen Versuchsanordnung (bei Zusatz von 0,1% Traubenzucker zur Ringer'schen Flüssigkeit) untersucht worden, und seine Zahlenwerte können daher zugrunde gelegt werden, wenn es gilt, die Abänderung der Digitaliswirkung durch Monobromacetatzusatz zu prüfen.

1. Versuchsreihe:

Wirkung des Natriummonobromacetats.

Zunächst wurde eine Verdünnung 1 : 2 000 Monobromessigsäure in Ringer hergestellt, die neutralisiert wurde. Bei dieser Verdünnung ist die Hemmung der Milchsäurebildung vollständig, aber auch schon andere Stoffwechselvorgänge nicht unbeeinflußt. Es liegen 5 Versuche vor, die einheitlich ausfielen. Sie zeigen, daß nach Umschaltung auf die monobromacetathaltige Lösung fast unmittelbar die Herzaktion sich verschlechtert. Bereits nach 5—10 Minuten kommt es zum Stillstand, der entweder in Mittelstellung mit nachfolgender Schrumpfung eintritt oder systolisch ist. Der Stillstand ist weder durch Ringerlösung noch durch Suprarenin zu beheben. Wird bei eingetretener Verschlechterung etwa auf die Hälfte der Hubhöhe auf Ringer'sche Flüssigkeit umgeschaltet, so kommt es trotzdem nach kurzdauernder Verbesserung zum Stillstand.

Monobromacetatlösung 1 : 10 000, die an drei Herzen zur Untersuchung kam, unterscheidet sich in ihrer Wirkung von der früheren Konzentration dadurch, daß unmittelbar nach der Umschaltung auf Monobromacetatlösung die Tätigkeit etwas ver-

[13]) Neuß: Arch. d. exp. Path. u. Pharm. 160, 551, 1931.

bessert wird. Sehr bald folgt dann aber eine allmählich zunehmende Verschlechterung, die im Verlauf von etwa einer Stunde zum Stillstand in Mittelstellung führt, der irreversibel ist.

Die nächsten 4 Versuche mit einer Verdünnung 1 : 15 000 zeigen auch bei dieser Lösung noch eine hochgradige Schädigung. In allen 4 Versuchen kam es sogar zu früherem und zwar systolischen Stillstand als bei der Verdünnung 1 : 10 000. Etwa 5 Minuten nach Umschaltung ist die Herzaktion stark verschlechtert, und der Stillstand tritt bereits nach 15—30 Minuten auf. Obwohl bei dieser Verdünnung die Milchsäurebildung vermutlich noch etwa zu ein Drittel erhalten ist, zeigt doch die Verschlechterung der Herztätigkeit einen zu raschen Verlauf, als daß daran die Digipuratwirkung untersucht werden könnte. Es wurde deshalb für die Digipuratversuche die Verdünnung 1 : 20 000 gewählt, bei der die Milchsäurebildung etwa zur Hälfte unterdrückt ist. Dabei ist aber durch eine ausreichend lange Zeit die Herztätigkeit zwar verschlechtert, aber noch ausreichend, um den therapeutischen Erfolg des Digipurat untersuchen zu können. Auch diese Verdünnung führte nach einiger Zeit zum systolischen Stillstand; mit ihr wurden die folgenden Versuche angestellt.

2. Versuchsreihe:

Die Wirkung von Digipurat bei gleichzeitiger Gegenwart von Monobromacetat.

Nach Stoye läßt sich bei der von uns gewählten Anordnung, d. h. bei zuckerhaltiger Ringer'scher Flüssigkeit von folgender Zusammensetzung: NaCl 0,84%, KCl 0,021%, $CaCl_2$ 0,021% $NaHCO_3$ 0,02%, Traubenzucker 0,1% (Natriumbikarbonat und Zucker werden jedesmal frisch zugefügt), bei 32°C des Wasserbades, bei einem Einflußdruck von 60 ccm Wasser und bei einer ausreichenden Sauerstoffsättigung für die verschiedenen Digipuratlösungen eine durchschnittliche Wirkungsübersicht aus folgenden Daten gewinnen:

1. Der Zeitraum zwischen der Umschaltung auf die Digipuratlösung bis zum deutlichen Eintritt einer Verbesserung (in den Tabellen als „E" bezeichnet).
2. Die Zeit zwischen Umschaltung und Höhepunkt der Verbesserung (in den Tabellen als „H" bezeichnet).
3. Der Eintritt des Stillstandes (in den Tabellen als „St" bezeichnet).

In unsere Versuchsanordnung muß außerdem die Zeit beachtet werden, in der das Herz vor der Digipuratgabe unter der Wirkung des Monobromacetats stand (in den Tabellen als „Br" bezeichnet). Außerdem enthalten die Tabellen die Gesamtzeit der Durchströmung mit Monobromacetat (in den Tabellen mit „Gz" bezeichnet). Selbstverständlich wurde das Digipurat in monobromacetathaltiger Lösung zugeführt.

In den folgenden Versuchen wurde zunächst mit der Verdünnung 1 : 500 Digipurat gearbeitet. Es liegen im ganzen 12 Versuche vor, deren Ergebnisse in der folgenden Tabelle zunächst zahlenmäßig dargestellt werden.

Tabelle 1.

Meerschweinchenherzen unter Monobromacetat 1 : 20 000 und unter Digipurat 1 : 500.

	Br	E	H	St	Gz
	19'	2'	5'	9'	28'
	19'	3'	4'	7'	26'
	14'	2'	6'	23'	37'
	12'	2'	4'	10'	22'
	17'	2'	9'	18'	35'
	30'	1,5'	3'	9'	39'
	10'	1,5'	8,5'	22'	32'
	12'	1,5'	11'	34'	46'
	7'	1'	4'	6'	13'
	12'	1'	3'	17'	29'
	17'	1,5'	3,5'	17'	34'
	13'	1,5	4'	15'	28'
Durchschnitt aus 12 Versuchen	15,1'	1,7'	5,4'	15,5'	30,7'
Maximum	30'	3'	11'	34'	46'
Minimum	7'	1'	3'	6'	13'

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß das Ausmaß der Verbesserung, die durch Digipurat in der Lösung 1 : 500 erreicht werden konnte, sehr gering war, und in einzelnen Versuchen

sogar keine Verbesserung beobachtet wurde. Dieses ist verständlich, wenn, wie Haarmann gezeigt hat, der therapeutische Effekt des Digipurat in einem vermehrten Kohlenhydratabbau zu Milchsäure gesucht werden muß. Die Hemmung der Milchsäurebildung, also eine mit der Monobromacetatwirkung gleichgerichtete Schädigung, macht dagegen die toxische Wirkung aus. Die erhöhte Toxizität ergibt sich aus dem Vergleich unserer Zahlenwerte bis zum Eintritt des Stillstandes, der immer systolisch war, mit den Normalzahlen von Stoye. Er gibt für die Digipuratlösung 1 : 500 im Durchschnitt aus 8 Versuchen die Zeit bis zum Stillstand mit 20,6 Minuten (Maximum 28', Minimum 14') an. Unsere Versuche ergeben die Durchschnittszahl 15,5 (Maximum 34', Minimum 6').

Die nächsten Versuche prüfen den Einfluß von Digipurat in der Lösung von 1 : 1000. Hier ist noch auffälliger, daß eine nennenswerte Verbesserung in den Kurven nicht zum Ausdruck kommt. Dagegen ist der Zeitraum bis zum systolischen Stillstand ganz erheblich verkürzt, und zwar nicht nur gegenüber den Normalversuchen Stoye's, sondern auch gegenüber den vorigen Versuchen, in denen die doppelt so hohe Digipuratkonzentration angewandt wurde.

Dies geht aus der folgenden Tabelle hervor.

Tabelle 2.

Meerschweinchenherzen unter Monobromacetat 1 : 20 000 und unter Digipurat 1 : 1 000.

	Br	E	H	St	Gz
	25'	1'	—	6'	31'
	15'	2'	—	6'	21'
	15'	2'	—	48'	63'
	13'	—	—	6'	19'
	26'	—	—	5'	31'
	10'	—	—	4'	14'
	20'	2'	—	4'	24'
	15'	1'	3'	7'	22'
Durchschnitt aus 8 Versuchen	17,3'	1'	0,3'	10,7'	30,6'
Maximum	26'	2'	3'	48'	63'
Minimum	10'	1'	0'	4'	14'

Bei diesen Versuchen ist es nur selten möglich, den Eintritt oder den Höhepunkt der Verbesserung mit einiger Sicherheit festzulegen. Während in den Versuchen Stoye's bis zum Stillstand im Durchschnitt 46,6' (Maximum 78', Minimum 18') verstreichen, sind die entsprechenden Zahlen 10,7 (Maximum 48', Minimum 4').

Um die Beeinflussung der Monobromacetatvergiftung durch Digipurat festzustellen, ist es erforderlich die Zeit zwischen Monobromacetat und dem Stillstand zu berücksichtigen. Es ist deswegen schwierig, sie zahlenmäßig zu erfassen, weil die Streuung in den einzelnen Versuchen mit reiner Monobromacetatwirkung sehr groß ist. Man kann aber aus dem Vergleich der höheren und geringeren Digipuratkonzentrationen wohl folgenden Schluß ziehen:

Die Verdünnung 1 : 1 000 hat offenbar kaum eine Einwirkung auf den normalen Ablauf der Monobromacetatwirkung gehabt. Erst die höhere angewandte Konzentration vermochte in geringem Ausmaße der Schädigung entgegenzuwirken.

Besprechung der Ergebnisse.

Während die Beobachtungen am Herzen unter anaeroben Bedingungen gezeigt haben, daß dabei eine geregelte Herztätigkeit noch für eine Stunde (unter Cyankali) bis zu 5 Std. (unter Stickstoff) möglich ist, erweist sich die Hemmung der anaeroben Vorgänge als erheblich stärkere Schädigung der Herzfunktion. Bei einer Monobromacetatkonzentration, die mindestens die Hälfte der Milchsäurebildung noch intakt läßt, kommt es zu hochgradiger Verschlechterung und schließlich zum Stillstand. Gegen diese Schädigung sind die Digipuratlösungen 1 : 1 000 wirkungslos, während eine Lösung 1 : 500 eine geringfügige verbessernde Wirkung aufweist. Im Rahmen der anfangs gestellten Fragen ist die Feststellung wichtig, daß die Hemmung der Milchsäurebildung das Zustandekommen der Digitaliswirkung verhindert oder stark beeinträchtigt und zwar in noch größerem Ausmaße, als dies der Sauerstoffentzug tut.

Lebenslauf.

Ich, Hans, Jakob Braun bin am 1. 4. 1903 geboren zu Saarbrücken und der Sohn des Betriebsführers Johann Braun und seiner Ehefrau Elisabeth geb. Ehlen, wohnhaft in Dortmund.

Ich besuchte in Bochum die Volksschule und anschließend die humanistischen Gymnasien zu Bochum und Dortmund, woselbst ich am 12. März 1926 das Abiturientenexamen bestand.

Vom Sommersemester 1926 bis zum Sommersemester 1928 studierte ich Medizin an der Universität Münster, wo ich am 29. Oktober 1928 meine Vorprüfung ablegte. Dann setzte ich das Studium der Medizin an den Universitäten Münster und Innsbruck fort. In Münster bestand ich mein Staatsexamen im April 1932.